

IV.

c. 9680.

328901:27



PATENTE DE INVENCION
=====

a favor de

MERCK & CO., INC. - de nacionalidad norteamericana - domiciliada
en 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey (EE.UU.),

por :

"Procedimiento para preparar ácidos 3-indolil N-1 no sustituidos".

====:oOo:====

Memoria descriptiva.

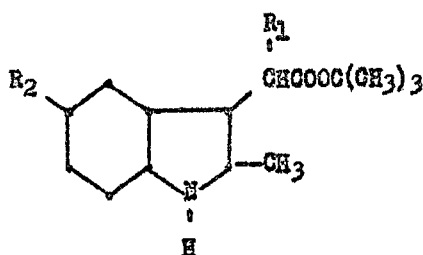
BAD ORIGINAL



La presente invención se relaciona con procedimientos para preparar t-butil- α -(2-metil-5-alcóxilo inferior-3-indolil) acetato y con sus derivados α -alquilo inferior substituido. Mas particularmente, se relaciona con procedimientos para preparar estos valiosos compuestos con elevados rendimientos sin la necesidad de aislar intermedarios.

Los valiosos compuestos preparados mediante el nuevo procedimiento de la presente invención pueden ser ilustrados por la fórmula:

10



15

en que R_1 es alquilo inferior que contiene por ejemplo hasta 4 átomos de carbono y R_2 es alcóxilo inferior, convenientemente metoxilo o etoxilo.

20

Estos compuestos son intermedarios útiles en la preparación de compuestos anti-inflamatorios no esteroidales conocidos, de la clase representada por ácido 1-(p-clorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil acético, ácido 1-(p-fluorobenzoil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil- α -propiónico, y derivados éster, amida y anhídrido de estos compuestos. Los compuestos de esta clase tienen un elevado grado de actividad de anti-inflamatoria y se sabe que son eficaces para prevenir e inhibir la formación de tejido de granuloma. Son de valor en el tratamiento de trastornos artríticos y dermatológicos y condiciones similares que responden al tratamiento con agentes anti-inflamatorios.

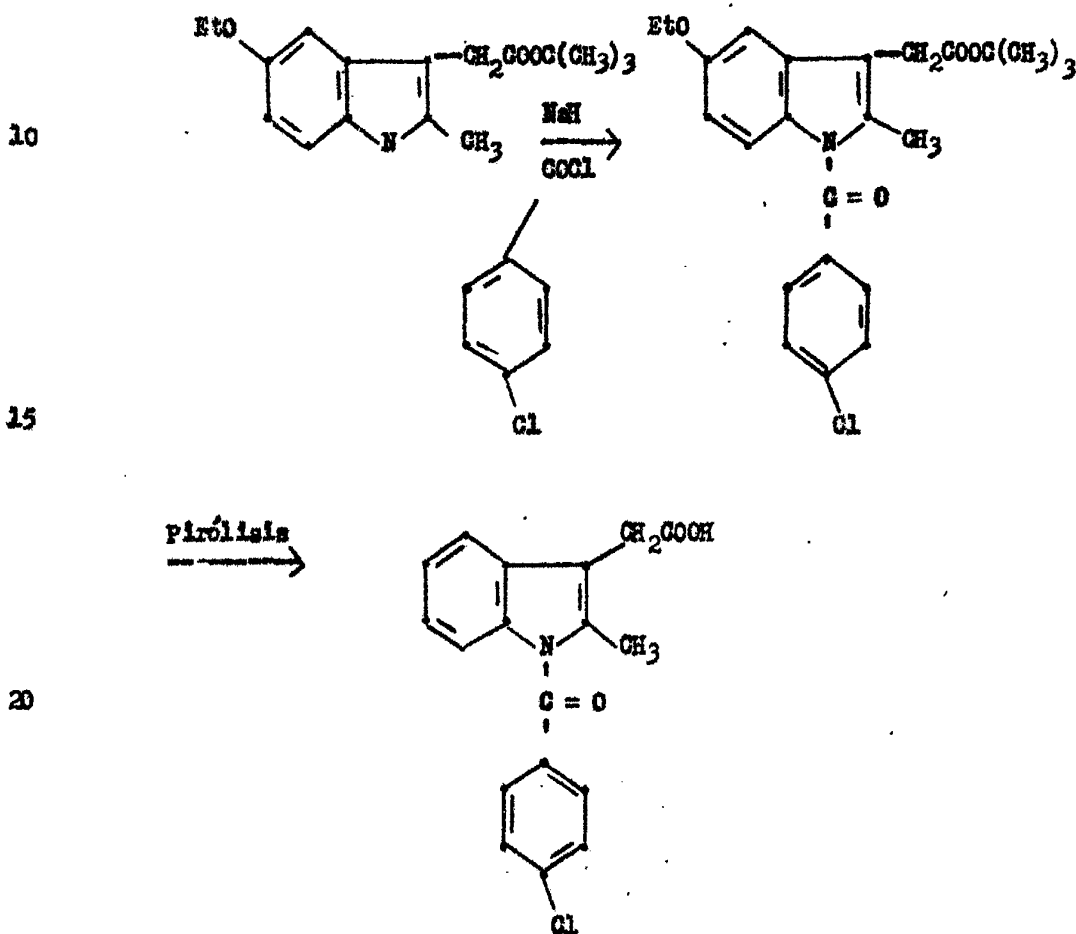
25

30

El procedimiento mediante el cual se convierte los lactoles, preparados de acuerdo con la presente invención, a lactolas



5 preparados de acuerdo con la presente invención, a indoles 1-arillo
 y heteroarillo sustituidos terapéuticamente útiles, puede ser ilus-
 trado mediante la siguiente sucesión de reacciones que ilustra la
 preparación de ácido 1-(p-clorbenzoyl)-2-metil-5-metoxi-3-indolil
 5 acético comenzando con t-butil-α-(2-metil-5-etoxi-3-indolil) acetato,
 que es un compuesto preparado mediante el procedimiento descrito y
 reivindicado aquí.



25 Los ésteres t-butílicos son intermediarios especialmente
 valiosos puesto que, según se ilustró mas arriba, se puede separar
 un grupo éster bajo condiciones no hidrolíticas, evitando así el
 riesgo de hidrólisis concurrente del grupo 1-acilo. En los ejemplos
 se ilustra mas completamente el procedimiento descrito mas arri-
 30 ba.



En un procedimiento conveniente para la preparación de los indoles 1-2o substituidos utilizados en el precedente procedimiento, se hace reaccionar un clorhidrato de 5-glicoxilo inferior-fenilhidrazina con levulinate de t-butilo o un derivado α -alquilo del mismo apropiadamente substituido con t-butanol para formar una fenil hidrazona intermedia que se cicliza bajo las condiciones de la reacción para formar el compuesto indol deseado. A su vez, se prepara el clorhidrato de fenil hidrazina para tratamiento de un p-alcoxi fenilhidrazina sulfonato de metal alcalino, de preferencia la sal sódica por hidrólisis con ácido clorhídrico en metanol, etanol y otro alcohol inferior primario o secundario. El clorhidrato de fenil hidrazina se precipita fuera de solución juntamente con etil sulfato mangésico o acetato amónico y queda además contaminado con el solvente alcohol. Se debe purificar la fenilhidrazina especialmente para preparar cualquier vestigio de solvente de manera de evitar transesterificación durante la reacción con el levulinate de t-butilo. Corresponde observar que en los solventes preferidos de acilación, es decir benceno, tolueno o xileno, incluso cantidades vestigiales, tan bajas como 0,1 % por peso de producto tan esterificado, interfieren seriamente con la reacción y una cantidad tan considerable como 3 a 4 % por peso puede detener completamente la reacción.

5

10

15

20

25

30

Una seria desventaja de este procedimiento, según se indicó mas arriba, es que se debe aislar el intermedio clorhidrato de p-alcoxi-fenilhidrazina antes de la reacción con el levulinate de t-butilo. Esto da por resultado rendimientos menores que el óptimo no solamente debido a la etapa extra involucrada, sino también debido a que el compuesto aislado es inestable y ocasionalmente se descompone espontáneamente con conducción y con generación de unos nocivos. De acuerdo con el procedimiento de la pre-

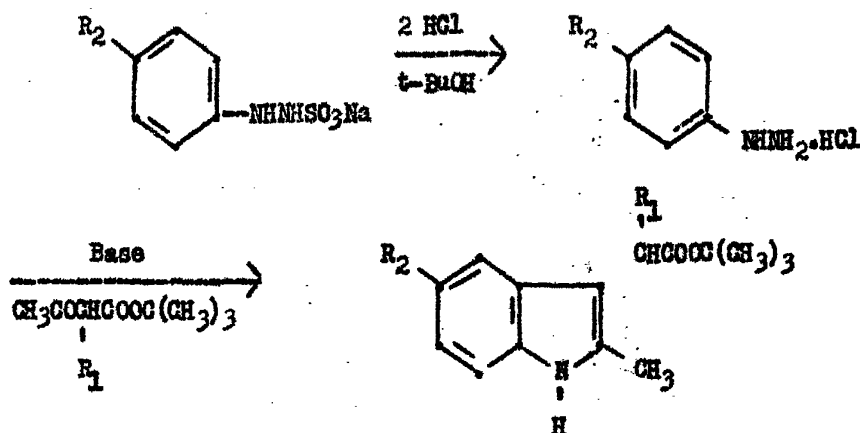
27 JUN 1968



5

esta invención se lleva a cabo in situ la formación de indol sin
 aislación del intermediario, proporcionando así mayores rendimien-
 tos de los que han sido obtenidos hasta ahora y evitando el riesgo
 de descomposición. El procedimiento de la presente invención puede
 ser ilustrado mediante la siguiente sucesión sintética en que R₁
 y R₂ tienen los mismos significados indicados mas arriba.

10



15

20

25

Corresponde observar que se utiliza t-butanol como sol-
 vente de reacción. Esto es una ventaja muy significativa puesto que,
 si se empleara otro alcohol como solvente, el rendimiento del pro-
 ducto final disminuiría debido a la transesterificación. Resultó es-
 pecialmente inesperado comprobar que, bajo las condiciones de reac-
 ción de la presente invención, se puede emplear t-butanol como sol-
 vente puesto que sería normalmente de esperar que un alcohol terciario
 altamente reactivo, tal como t-butanol, reaccionaría con el clo-
 ruro de hidrógeno para formar un haluro de alquilo y al mismo tiem-
 po deshidrataría para formar una olefina, contaminando así segura-
 mente al producto, aumentando los problemas de purificación y dis-
 minuyendo el rendimiento global. La comprobación de que se puede
 utilizar este solvente sin sufrir interferencia por reacciones co-
 laterales hace posible la preparación in situ del indol deseado.

30

Se puede llevar a cabo la reacción bajo condiciones anhí-
 dras o substancialmente anhídras. Sin embargo, estas condiciones



sea un poco difíciles de lograr en gran escala. Por consiguiente, se prefiere operar con una cantidad limitada de agua en el medio de reacción. Sin embargo, se deberá tomar cuidado de asegurar que no esté presente demasiada agua durante la reacción puesto que el rendimiento del producto final puede verse seriamente disminuido. Par lo tanto, se prefiere en general operar bajo condiciones tales que la cantidad de agua presente, proveniente de cualquier fuente, que esté comprendida entre 3 y 20 moles de agua por cada mol de p-alcxi fenilhidrezina sulfonato de metal alcalino.

En la primera etapa del procedimiento de la presente invención, se hace reaccionar la sal de sulfonato elegida en butanol terciario con por lo menos dos moles de cloruro de hidrógeno por cada mol de sulfonato a una temperatura de aproximadamente 20 a 55 °C durante un período de aproximadamente 10 a 50 hr.

El procedimiento preferido, para facilitar la operación, es llevar a cabo la reacción a la temperatura ambiente, es decir aproximadamente 20 a 30 °C durante 16 a 24 hr. Se puede utilizar cloruro de hidrógeno en exceso, aunque hay poca ventaja en hacerlo así, puesto que se neutraliza en la siguiente etapa del procedimiento. Se lleva a cabo esta etapa, y en efecto el procedimiento completo, en una atmósfera inerte tal como nitrógeno, argón o helio, puesto que tanto el intermediario como el producto final son susceptibles a la oxidación por aire. Es en efecto preferido, aunque no absolutamente esencial, que la mezcla inicial de reacción sea purgada varias veces alternadamente con nitrógeno y presión reducida para asegurar la separación de sustancialmente la totalidad del oxígeno.

Resulta mas conveniente utilizar ácido clorhídrico concentrado, por ejemplo ácido clorhídrico 8 a 10 normal, como fuente de cloruro de hidrógeno. Sin embargo, si se desea, se puede ha-



cer burbujear cloruro de hidrógeno a través de una mezcla que contiene la sal de sulfonato en butanol que contiene la cantidad calculada de agua.

5 Al término del período de reacción, se ajusta la acidez del medio de reacción de manera que el único cloruro de hidrógeno que está presente esté combinado con la fenil hidrazina, de preferencia ajustando el pH entre aproximadamente 3,0 y 4,0 mediante la adición de base concentrada. Es apropiado el hidróxido de amonio, aunque se puede utilizar cualquier base orgánica o inorgánica
10 suficientemente soluble en el medio de reacción para reaccionar con el cloruro de hidrógeno. Son útiles los hidróxidos de metal alcalino y de metal alcalinotérreo. Se prefiere operar a un pH de 3,3 a 3,5 puesto que, si se intenta la formación del indol en presencia de ácido en exceso, puede tener lugar cierta escisión del grupo butilo terciario de manera que el rendimiento de producto puro pueda verse adversamente afectado. Si no está presente suficiente ácido, la fenil hidrazina intermedia no se ciclizaa.

15 Se agrega entonces el levulinato t-butilo, de preferencia hasta aproximadamente 10 % de exceso molar para asegurar una reacción lo mas completa posible, y se forma el indol calentando la mezcla aproximadamente desde 70 hasta 80 °C durante aproximadamente 4 a 7 hr. Resulta mas conveniente someter simplemente a reflujo la mezcla (aproximadamente 82 a 83 °C) durante aproximadamente 5 a 6 hr.

25 Aunque se prefiere utilizar levulinato de t-butilo recién destilado que por lo general es aproximadamente 99 % puro, se puede emplear un producto menos puro, de 90 a 95 % de pureza, con ajustes apropiados de la cantidad para tener en cuenta el efecto de las impurezas.

30 Al término del período de reacción se aísla el producto,



27 J

per lo general con un rendimiento de aproximadamente 70 a 80 % o mas.
Un método conveniente de aislación, mas específicamente ilustrado
en los ejemplos, es dejar enfriar la mezcla, aunque no a una tempe-
ratura suficientemente baja para que el producto cristalice fuera
de solución y agregar aproximadamente 10 % por volumen de agua. Los
5 inorgánicos se disuelven en el agua y se forman dos capas debido a
que el t-butanol no es soluble en agua y contiene una elevada de sa-
les inorgánicas. Se separa la capa superior de t-butanol que contie-
ne el producto deseado y se agrega aproximadamente 30 % por volumen
10 de agua. Inicialmente las dos capas son inmiscibles pero, a medida
que el producto se va separando, se vuelven miscibles. Se puede com-
pletar la cristalización por enfriamiento y envejecimiento durante
varias horas.

Se da , título solamente ilustrativo, los siguientes e-
15 jemplos no limitativos.

EJEMPLO I

t-butil-o-(2-etil-5-oxazi-3-indolil) acetato

Se caldea monohidrato de p-esterilfenilhidrazina sulfonato
de sodio (2,5 g, 0,01 M) en 10 partes de t-butanol. Se enfría el
20 lado por debajo de 10 °C bajo nitrógeno y se agrega por gotas, con
buena agitación, 1,70 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se co-
lienra la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se con-
tinúa la agitación durante 25 hr. Se agrega entonces hidróxido de
amonio concentrado para ajustar el pH a 3,3-3,5. Bajo nitrógeno se
25 agrega a la mezcla de reacción levulinato de t-butilo (1,98 g) y
se calienta con buena agitación a reflujo (82-83 °C) durante 5 hr.

La cantidad de agua total en esta reacción es aproxima-
damente 15 moles por cada mol de fenil hidrazina sulfonato.

Se deja enfriar la mezcla de reacción hasta 70 °C y se a-
30 grega 3 ml de agua. Se separa la capa de agua y se diluye la fase

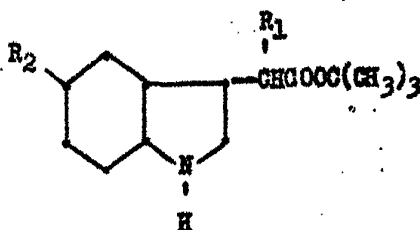


orgánica con otros 12,5 ml de agua. Se siembra la mezcla, se la centrifuga, se la envejece en el refrigerador durante 9 hr y se la filtra. Se lava el producto con t-butanol al 50 % frío (0,2 ml) y finalmente con agua. Se seca bajo presión reducida al t-butil-2-metil-5-metoxi-3-indolil acetato. Se establece su identidad por análisis y por comparación con una muestra auténtica.

Se repite el procedimiento utilizando la sal potásica de p-etoxifenilhidrazina con levulinato de t-butil- α -metilo para preparar t-butil-(α ,2-dimetil-5-etoxi-3-indolil) acetato.

EJEMPLOS II A VI

La siguiente tabla ilustra diversas condiciones del procedimiento a las cuales se utiliza de acuerdo con el procedimiento de la presente invención para preparar el compuesto ilustrado.



Ej.	R ₁	R ₂	Sal ¹	HCl ³	H ₂ O ⁴	T ⁵	Tiempo ⁶	pH ⁷	Base ⁸	T ⁹	Tiempo ¹⁰
II	H	EtO	Na	Con.	20	20	50	3,0	NaOH	70	7
III	Me	MeO	Na	Con.	5	55	10	5,0	NH ₄ OH	80	4
IV	Et	EtO	Na	Con.	3	25	16	3,3	(CH ₃) ₂ NH	R	5
V	Pr	MeO	N ²	Con.	16	25	20	3,4	K OH	R	5
VI	Ba	EtO	K ²	Anh.	5	25	24	3,5	NH ₄ OH	R	6

- 1) Sal de metal alcalino de p-alcoxi fenilhidrazina sulfonato.
- 2) Utilizada en forma anhidra.
- 3) En forma ya sea concentrada (10 N) o anhidra.
- 4) Total de moles de agua en la mezcla de reacción por cada mol de sal de sulfonato.



- 5) Temperatura en grados centígrados para la formación del clorhidrato.
- 6) Tiempo de reacción en horas.
- 7) pH del medio de reacción para la reacción con levulinate.
- 8) Base acuosa concentrada.
- 9) Temperatura en grados centígrados (R es temperatura de reflujo).
- 10) En horas.

5
10

Se lleva a cabo los ejemplos II a IV con mezclas iniciales de reacción a las cuales se purga alternativamente con nitrógeno y presión reducida de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo I. En los Ejemplos III y VI, se omite la etapa de presión reducida.

EJEMPLO VII

t-butil-γ-(2-metil-5-metoxi-3-indolil) acetato

15

se aisla p-metoxifenilhidrazina sulfonato de sodio (2,58 g, 0,01 mol) en 10 partes de t-butanol anhidro.

20

Se enfría el lodo hasta aproximadamente 25 °C y se hace burbujear dos moles de cloruro de hidrógeno anhidro hacia la mezcla con agitación. Se continúa la agitación durante 25 hr y se hace burbujear amoníaco anhidro para ajustar el pH hasta 3,0 (al cual se establece ensayando alícuotas de 0,1 g en agua). A la mezcla de reacción bajo nitrógeno se agrega el levulinate de t-butilo (1,98 g) y se calienta la mezcla bajo reflujo durante 6 hr.

25

Se aisla el producto tal como se describió en el Ejemplo I.

EJEMPLO VIII

Preparación de ácido de α-(1-p-clorobenzolil)-2-metil-5-metoxi-3-indolil) acético

30

A una suspensión agitada de 4,9 g de hidruro de sodio



5

10

15

(suspensión en aceite al 50 %) en 50 ml de benceno seco, se agrega bajo nitrógeno una solución de 18 g de t-butil-2-metil-5-metoxi-3-indolil acetato en 200 ml de benceno seco. Se calienta entonces la mezcla hasta reflujo (80 °C) hasta que se desprende la cantidad teórica de hidrógeno. Se enfría la mezcla hasta 10 °C y se agrega por gotas, con buena agitación, 15 g de cloruro de p-clorobenceno. Después de envejecimiento, se vierte la mezcla en 1 lit de ácido acético al 5 %. Se separa la capa orgánica, se la lava completamente con agua, bicarbonato, sal saturada, se la seca sobre sulfato de magnesio, se la trata con carbón vegetal y se la evapora hasta un residuo. Se sacude este residuo con éter, se le filtra y se evapora el filtrado hasta un residuo que solidifique después de ser refrigerado durante la noche. Se hace hervir el producto crudo con 300 mililitros de Skallysolve D, se le enfría hasta la temperatura ambiente, se le decanta, se le trata con carbón vegetal, se le concentra hasta 100 ml y se le deja cristalizar.

20

25

Se calienta una mezcla de 1 g del acetato de t-butilo, preparado tal como se describió mas arriba, y 0,1 g de placa porosa pulverizada, en un baño de aceite a 210 °C con agitación magnética bajo un manto de nitrógeno durante aproximadamente 2 hr. Después de enfriar bajo nitrógeno, se disuelve el producto en benceno y éter, se le filtra y se le extrae con bicarbonato. Se filtra la solución acuosa con succión para separar el éter, se la neutraliza con ácido acético y luego se la acidifica débilmente con ácido clorhídrico diluido. Se recristaliza el producto crudo (0,4 g, 47 %) a partir de etanol acuoso y se le seca bajo presión reducida a 65 °C; p.f. = 151 °C.

30

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes:

27 JUN 1941



N O T A
=====

Se reivindica como objeto de la presente patente :

1. - Procedimiento para preparar ácidos 3-indolil N-1 no
sustituidos, y especialmente t-butil- α -(2-metil-5-alcoxilo inferior
5 -3-indolil) acetato y sus derivados α -alquilo inferior, que compren-
de hacer reaccionar por lo menos 2 moles de cloruro de hidrógeno con
una sal de metal alcalino de p-alcoxilo inferior fenilhidrazina sul-
fonato en t-butanol a una temperatura de aproximadamente 20 a 55 °C
durante un periodo de aproximadamente 10 a 50 hr, y hacer reaccionar
10 la sal del clorhidrato, así formada, de dicha fenil-hidrazina sin
aislación con por lo menos un equivalente de un levulinato de t-bu-
tilo a un pH de aproximadamente 3,0 a 4,0 a una temperatura de apro-
ximadamente 70 a 80 °C durante un periodo de aproximadamente 4 a 7
hr, llevándose a cabo dicho procedimiento en una atmósfera inerte y
15 en presencia de 0 a 20 moles de agua por cada mol de sulfonato.

2. - Procedimiento para preparar ácidos 3-indolil N-1 no
sustituidos, y especialmente t-butil- α -(2-metil-5-alcoxilo infe-
rior-3-indolil) acetato y sus derivados α -alquilo inferior, que
comprende hacer reaccionar por lo menos dos moles de cloruro de hi-
20 drógeno con una sal de metal alcalino de un p-alcoxilo inferior fe-
nilhidrazina sulfonato de t-butanol a una temperatura de aproxima-
damente 20 a 55 °C durante un periodo de aproximadamente 10 a 50 hr,
y hacer reaccionar la sal de clorhidrato, así formada, de dicha fe-
nilhidrazina sin aislación con por lo menos un equivalente de un
25 levulinato de t-butilo a un pH de aproximadamente 3,0 a 4,0 a una
temperatura de aproximadamente 70 a 80 °C durante un periodo de
aproximadamente 4 a 7 hr, llevándose a cabo dicho procedimiento en
una atmósfera inerte y en presencia de 3 a 20 moles de agua por ca-
da mol de sulfonato.

30 3. - Procedimiento para preparar ácidos 3-indolil N-1 no

27 JUN 1966



sustituídos, y especialmente t-butil- α -(2-metil-5-alcóxilo inferior-3-indolil) acetato y sus derivados α -alquilo inferior, que comprende hacer reaccionar dos moles de cloruro de hidrógeno con la sal sódica de un p-alcóxilo inferior fenilhidrazina sulfonato en t-butanol a una temperatura de 20 a 30 °C durante un periodo de 16 a 24 hr, y hacer reaccionar la sal de clorhidrato, así formada, de dicha fenilhidrazina sin aislación con hasta un exceso molar de 10 % de un levulinato de t-butilo a un pH de aproximadamente 3,3 a 3,5 a la temperatura de reflujo durante un periodo de 5 a 6 hr, llevándose a cabo dicho procedimiento en una atmósfera inerte y en presencia de 0 a 20 moles de agua por cada mol de sulfonato.

4. - Procedimiento para preparar ácidos 3-indolil N-1 no sustituídos, y especialmente t-butil- α -(2-metil-5-alcóxilo inferior-3-indolil) acetato y sus derivados α -alquilo inferior, que comprende hacer reaccionar dos moles de cloruro de hidrógeno con la sal sódica de un p-alcóxilo inferior fenilhidrazina sulfonato en t-butanol a una temperatura de 20 a 30 °C durante un periodo de 16 a 24 hr, y hacer reaccionar la sal de clorhidrato, así formada, de dicha fenilhidrazina, sin aislación con hasta un exceso molar de un 10 % de un levulinato a un pH de aproximadamente 3,3 a 3,5 a la temperatura de reflujo durante un periodo de 5 a 6 hr, llevándose a cabo dicho procedimiento en una atmósfera inerte y en presencia de 3 a 20 moles de agua por cada mol de sulfonato.

5. - Procedimiento para preparar ácidos 3-indolil N-1 no sustituídos, y especialmente t-butil- α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil) acetato, que comprende hacer reaccionar por lo menos p-alcóxilo inferior fenilhidrazina sulfonato en t-butanol a una temperatura de aproximadamente 20 a 55 °C durante un periodo de aproximadamente 10 a 50 hr, y hacer reaccionar la sal de clorhidrato, así formada, de dicha fenilhidrazina sin aislación con por lo menos un equivalente de levu-

27 JUN



linato de t-butilo a un pH de aproximadamente 3,0 a 4,0 a una temperatura de aproximadamente 70 a 80 °C durante un periodo de aproximadamente 4 a 7 hr, llevándose a cabo dicho procedimiento en una atmósfera inerte y en presencia de 0 a 20 moles de agua por cada mol de sulfonato.

5
6. - Procedimiento para preparar ácidos 3-indolil N-1 no sustituidos, y especialmente t-butil- α -(2-metil-5-metoxi-3-indolil) acetato, que comprende hacer reaccionar dos moles de cloruro de hidrógeno con la sal sódica de un p-alcoxilo inferior fenilhidrazina sulfonato en t-butanol a una temperatura de aproximadamente 20 a 30 °C durante un periodo de 16 a 24 hr y hacer reaccionar la sal de clorhidrato, así formada, de dicha fenilhidrazina sin aislación con hasta un exceso molar de 10 % de levulinato de t-butilo a un pH de aproximadamente 3,3 a 3,5 a la temperatura de refluxo durante un periodo de 5 a 6 hr, llevándose a cabo dicho procedimiento en una atmósfera inerte y en presencia de 0 a 20 moles de agua por cada mol de sulfonato.

10
15
20
25
30
7. - Procedimiento para preparar ácidos 3-indolil N-1 no sustituidos, y especialmente t-butil- α -(2-metil-5-etoxi-3-indolil) acetato, que comprende hacer reaccionar por lo menos dos moles de cloruro de hidrógeno con una sal de metal alcalino de un p-alcoxilo inferior fenilhidrazina sulfonato en t-butanol a una temperatura de aproximadamente 20 a 55 °C durante un periodo de aproximadamente 10 a 50 hr, y hacer reaccionar la sal de clorhidrato, así formada, de dicha fenilhidrazina sin aislación con por lo menos un equivalente de levulinato de t-butilo a un pH de aproximadamente 3,0 a 4,0 a una temperatura de aproximadamente 70 a 80 °C durante un periodo de aproximadamente 4 a 7 hr, llevándose a cabo el procedimiento en una atmósfera inerte y en presencia de 0 a 20 moles de agua por cada mol de sulfonato.

27



8. - Procedimiento para preparar ácidos 3-indolil N-1 no
sustituídos, y especialmente t-butil- α -(2-metil-5-etoxi-3-indolil)
acetato, que comprende hacer reaccionar dos moles de cloruro de hi-
drógeno con la sal sódica de un p-alcoxilo inferior fenilhidrazina
5 sulfonato en t-butanol a una temperatura de 20 a 30 °C durante un
periodo de 16 a 24 hr, y hacer reaccionar la sal de clorhidrato, así
formada, de dicha fenilhidrazina sin aislación con hasta un exceso
molar de 10 % de un levulinato de t-butilo a un pH de aproximadamen-
te 3,3 a 3,5 a una temperatura de reflujo durante un periodo de 5 a
10 6 hr, llevándose a cabo dicho procedimiento en una atmósfera inerte
y en presencia de 0 a 20 moles de agua por cada mol de sulfonato.

9. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en
que la sal de metal alcalino es una sal de potasio.

10. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5,
15 en que la sal de metal alcalino es una sal de potasio.

11. - Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7,
en que la sal de metal alcalino es una sal de potasio.

12. - Procedimiento para preparar ácidos 3-indolil N-1 no
sustituídos.

Esta memoria consta de quince páginas, escritas por una
sola cara.

BARCELONA,

27 JUN. 1966

P. A.

